

—末梢静脈血リンパ球サブセットにおよぼす影響について—

東海大学医学部附属大磯病院外科

同 医学部第2外科学教室

黑 澤 努

大阪大学医学部附属動物実験施設

—Influence on Lymphocyte Subsets in Peripheral Venous Blood—

Department of Surgery, Ohiso Hospital, School of Medicine, Tokai University

The 2nd Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University

Tsutomu KUROSAWA

Institute for Experimental Animal Sciences, Osaka University Medical School

(受付：昭和63年11月4日)

要 目

Biological Response Modifier である Lentinan (LTN) の経口投与が全身性免疫能におよぼす調節効果を動物実験により検討した。材料には Wistar-Imamichi ラット雄性 SPF を 6 週令で用いた。LTN 群には LTN1 mg を生食水 1 ml に溶解し週 2 回胃内に強制投与し、対照群には生食水のみを同様に投与した。処置前の群、4 週間投与の群、ならびに 8 週間投与と群から採血し白血球数およびリンパ球数を測定した後、モノクローナル抗体 W3/13, W3/25, および 0 × 8 (Sera-Lab 社) とレーザーフローサイトメトリシステム (オースベクトラⅢ, オソダイアグノスティクスシステム社) を用いてリンパ球のサブセットすなわち T 細胞比率, helper/inducer T (Th) 細胞比率, および suppressor/cytotoxic T (Ts) 細胞比率を測定した。末梢血白血球数およびリンパ球数についてみると LTN 群ならびに対照群は処置により有意の変動を示さず、両群間の差も認められなかったがリンパ球サブセットについてみると 4 週間投与と群において LTN 群は対照群に比較し T 細胞比率, Th 細胞比率および Th/Ts 比率は有意の高値を示し, Ts 細胞比率は有意の低値を示した。8 週間投与と群では, 両群のリンパ球サブセットに差は認められなかった。以上より, LTN 経口投与は, Th 細胞中心に T 細胞を介して全身性免疫能を調節する作用をもつが, 投与をつづけることと tolerance 状態が惹起され, LTN の効果が抑制されるものと思われた。

The effect of oral administration of 1 mg LTN dissolved in 1 ml physiological saline alone was obtained prior to and after counts were obtained and 0x8 (Sera-Lab), and T cell ratio, helper/inducer. The peripheral white blood cell control and LTN groups showed significantly higher T cell ratio was significant was noted in the lymph node modulates the systemic administration may induce

Key words: Biological therapy

緒

Lentianin (LTN) は *Ch* (*Lentinus edodes*) より抽出される多糖である。マウス皮肉腫の成長を阻害することから、Modifier (BRM) として癌治療における有効性が検討されてきた。LTN は、種々の同系糖から直接細胞毒性のない点が現存と異なる^{23,24}。このことは、LTN であり、真の意味での宿瘤BRM である。腫瘍細胞にのみならず、正常細胞に対しては、一般の制御物質にみられるように、

LTN は、進行または再発化比較試験の結果延命効果⁴⁾。このプロトコールで代わり静脈内に投与されるもたらしたと考えられる life を考える時、静脈内投与もたらす有形無形の負担は一方、癌患者に対する最投与があるが、LTN の値¹⁾。

しかし、他の BRM 投与
されている。土谷ら⁷⁾は、

第 I 報)

いて—

郎
銘二
夫

an (I)

s Blood—

URA
HUANG
UniversityII
[ITOMI
versity

al School

およぼす調節効果を動物
群には LTN1 mg を
処置前の群、4 週間投
ローナル抗体 W3/13、
ノスベクトラム III、オー
率、helper/inducer T
数およびリンパ球数に
認められなかったがリン
率、Th 細胞比率および
は、両群のリンパ球サブ
として全身性免疫能を調
されるものと思われた。

日 癌 治

24巻 8号

Summary

The effect of oral administration of lentinan (LTN), a biological response modifier, in the control of systemic immune function was studied in 6-week old male Wistar-Imamichi SPF rats. In the LTN group, 1 mg LTN dissolved in 1 ml physiological saline was administered forcibly into the stomach twice weekly. Physiological saline alone was administered in a similar fashion to the control group. Blood samples were obtained prior to and after four and eight weeks of administration. White blood cells and lymphocyte counts were obtained and lymphocyte subsets were measured using monoclonal antibodies W3/13, W3/25 and 0×8 (Sera-Lab), and a laser flow cytometry system (Orthospectrum III, Orthodiagnostic System). The T cell ratio, helper/inducer T (Th) cell ratio, and suppressor/cytotoxic T (Ts) cell ratio were measured. The peripheral white blood cell count and lymphocyte count were not significantly different between the control and LTN groups. After four weeks of LTN administration, however, the LTN group showed a significantly higher T cell ratio, Th cell ratio and Th/Ts cell ratio than did the control group, and the Ts cell ratio was significantly lower. In the groups undergoing administration for eight weeks, no difference was noted in the lymphocyte subsets between the two groups. Oral administration of LTN apparently modulates the systemic immune function through T cell stimulation, especially Th cells, but continued administration may induce a tolerance to the effect of LTN.

索引語: Biological Response Modifier, Lentinan, 経口投与, リンパ球サブセット, 免疫療法

Key words: Biological response modifier, Lentinan, Oral administration, Lymphocyte subsets, Immune therapy

結 言

Lentinan (LTN) は Chihara ら¹⁾によってシイタケ (*Lentinus edodes*) より抽出された分子量 95~105 万のグルカンである。マウス皮下に移植された sarcoma-180 の成長を阻害することから、Biological Response Modifier (BRM) として癌に対する非特異的免疫療法における有効性が検討されてきた。

LTN は、種々の同系腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すが、直接細胞毒性のない点が現在使用されている他の BRM と異なる^{2,3)}。このことは LTN の中性多糖としての特色であり、真の意味での宿主介在性抗腫瘍効果をもつ BRM である。腫瘍細胞に対し細胞毒性を示さないのみならず、正常細胞に対しても悪影響をもたないため、一般の制癌物質にみられるような副作用はないと考えられている。

LTN は、進行または再発消化器癌を対象とした無作為化比較試験の結果延命効果をもつことが明らかにされた⁴⁾。このプロトコールでは、LTN は可能な限り長時間にわたり静脈内に投与されており、このことが延命効果をもたらしたと考えられる⁵⁾。しかし癌患者の quality of life を考える時、静脈内投与による苦痛と頻回の通院がもたらす有形無形の負担は無視してはならない。

一方、癌患者に対する最も簡便な薬剤投与法に経口的投与があるが、LTN の経口投与に関する研究は少ない⁶⁾。

しかし、他の BRM 投与に関する成績は以前より報告されている。土谷ら⁷⁾は、溶連菌製剤 OK432 (PIC) な

らびに BCG を経口投与し、これら薬剤が Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) を介して全身に波及する免疫賦活効果をもつこと、および PIC 投与によってマウスの実験盲腸癌が縮小し、延命効果がみられたことを報告している。われわれの PIC 経口投与に関する研究⁸⁾でも、PIC 経口投与により胸管リンパ球や末梢血リンパ球サブセットの変動が惹起されることが明らかにされている。

本研究では、LTN の経口投与による末梢静脈血中リンパ球サブセットの変化を検索し、LTN の全身性免疫機構に対する免疫調節効果について検討した。

材料と方法

実験動物には、財動物繁殖研究所において繁殖飼育された 6 週令の SPF 雄性 Wistar-Imamichi ラットを用いた。

LTN 群には LTN1 mg を生食水 1 ml に溶解し、週 2 回ステンレス製カニューレを用いて胃内に強制投与した。対照群には生食水 1 ml のみを同様の手法で投与した。投与回数および総投与量は 4 週投与群では 8 回および 8 mg、8 週投与群では 16 回および 16 mg とした。

処置前群、LTN 4 週投与群および 8 週投与群ならびに対照群として生食水 4 週投与群および 8 週投与群を作成した。

それぞれの群において、最終投与日の 2 日後にラットをペントバルビタールソディウム 6 mg/100 g の腹腔内投与で麻酔した後開腹し、後大静脈より直接穿刺法で静脈血を採取した。抗凝固剤には、5% EDTA-2K 溶液を

1567

用いた。

血液は、一部で血液検査および塗抹標本による白血球百分率測定を行った後、リンパ球サブセットの測定に供した。

リンパ球サブセットの同定には、既報⁹⁾に従いモノクローナル抗体 W3/13, W3/25, ならびに 0×8 (Sera-Lab 社) を用いた。陰性コントロールには、上記モノクローナル抗体のかわりに 20 倍希釈したマウス IgG を用いた。各モノクローナル抗体に対する陽性細胞の検出には間接法を用いた。二次抗体には、Fluorescein Isothiocyanate (FITC) 標識ヤギ抗マウス IgG 抗体 (ORTHO, FITC Conjugated Goat anti Mouse IgG) を用いた。

測定には、レーザーフローサイトメトリーシステム (オーソスベクトラム III, オーソダイアグノスティックシステム社) を用いた。光源には波長 488 nm のアルゴンイオンレーザーを用い、前方散乱光, 90°散乱光, および波長 515.5~620 nm の緑色蛍光を細胞の光学的情報のパラメーターとした。なお、このレーザーフローサイトメトリーシステムの測定精度については、各パラメーターともに粒子数で 1%, 平均信号強度で 1% 以下の変動係数と高い再現性を得ている。測定したリンパ球サブセットは、T 細胞比率, helper/inducer T (Th) 細胞比率, および suppressor/cytotoxic T (Ts) 細胞比率である。

実験成績の解析には、Student の t 検定, または paired t 検定を用いた。

成 績

末梢血白血球数およびリンパ球数についてみると LTN 群ならびに対照群ともに明らかな変動は示さず、2 群間の差も認められなかった (表 1)。

対照群の週令によるリンパ球サブセットの変化についてみると、T 細胞比率は 4 週および 8 週投与群で有意の高値 (図 1) を、Th 細胞比率は 8 週投与群が有意の高値 (図 2) を示したが、Ts 細胞比率は 8 週投与群が 4 週投

与群に比較し有意に低値を示した (図 3)。Th/Ts 比率は 8 週投与群が有意の高値を示した (図 4)。

LTN 投与群のリンパ球サブセットおよび Th/Ts 細

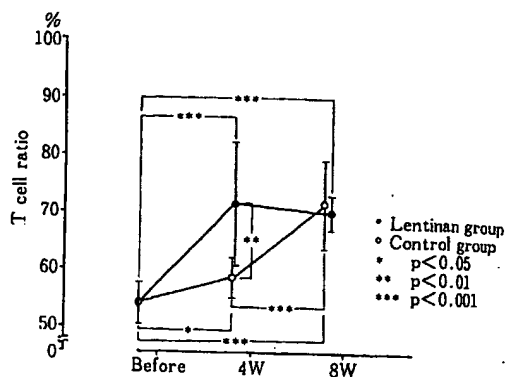


図 1 T Cell Ratio

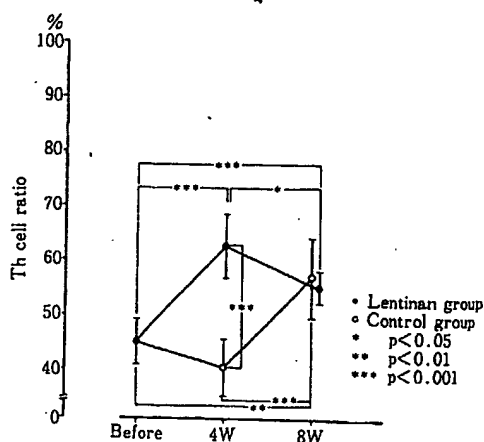


図 2 Th Cell Ratio

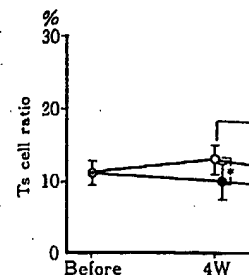


図 3 Ts

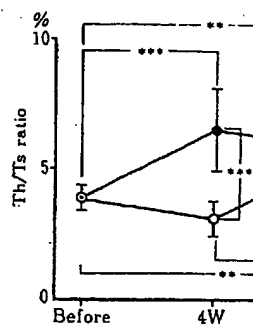


図 4 Th

胞比の変化を対照群と比較
T 細胞比率についてみる
に 4 週ならびに 8 週投与群
意の高値を示した。4 週投
比較して有意の高値を示
められなかった (図 1)。

Th 細胞比率についてみ
に 8 週投与群において処置
したが、8 週投与群は 4 週
った。対照群では 4 週投与
ったが、8 週投与群は処置
し有意の高値を示した。4
群に比較し、有意の高値を
は認められなかった (図 2
と、LTN 群は明らかな変動
4 週投与群は処置前値に比
の差は認めなかったが、8
高値を示した。4 週投与群
し有意の低値を示したが、
なかった (図 3)。Th/Ts 比
では 4 週投与群および 8 週
較し有意の高値を示したが
置前群および 4 週投与群に

Table 1 Changes of Leucocyte and Lymphocyte Counts in Peripheral Blood

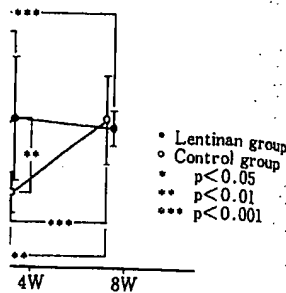
	Before administration (n=9)	After 4 weeks of administration LTN (n=10) C (n=9)		After 8 weeks of administration LTN (n=9) C (n=10)	
Leucocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	7.0 \pm 0.9	8.0 \pm 1.8	8.8 \pm 2.4	8.8 \pm 2.4	6.9 \pm 1.4
Lymphocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.0 \pm 0.8	6.3 \pm 0.9	6.5 \pm 1.8	7.2 \pm 1.9	6.2 \pm 1.4

LTN: Lentinan group

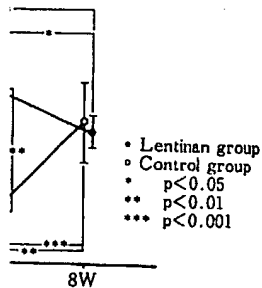
C: Control group

mean \pm S.D.

示した (図 3). Th/Ts 比率値を示した (図 4).
球サブセットおよび Th/Ts 細



T Cell Ratio



h Cell Ratio

heral Blood

After 8 weeks of administration	
LTN (n=9)	C (n=10)
3.8±2.4	6.9±1.4
7.2±1.9	6.2±1.4

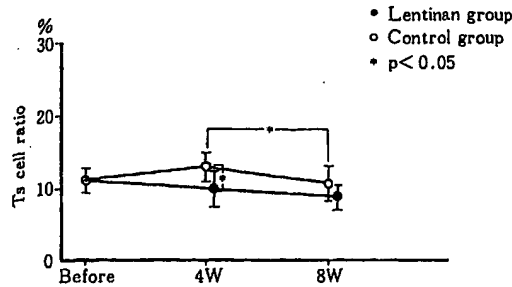


図 3 Ts Cell Ratio

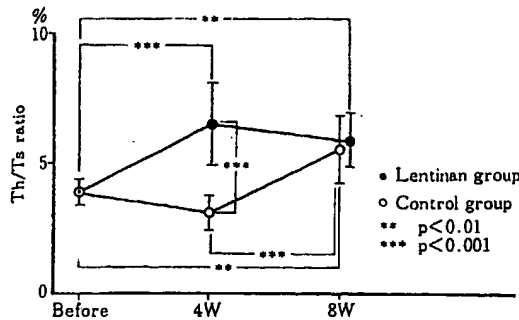


図 4 Th/Ts Ratio

胞比の変化を対照群と比較した (図 1, 2, 3, 4).

T細胞比率についてみると, LTN 群と対照群がともに 4 週ならびに 8 週投与群において処置前群に比較し有意の高値を示した. 4 週投与群では, LTN 群が対照群に比較して有意の高値を示したが, 8 週投与群では差は認められなかった (図 1).

Th 細胞比率についてみると, LTN 群では 4 週ならびに 8 週投与群において処置前群に比較し有意の高値を示したが, 8 週投与群は 4 週投与群に比較し有意に低値だった. 対照群では 4 週投与群は明らかな変動を示さなかったが, 8 週投与群は処置前群および 4 週投与群に比較し有意の高値を示した. 4 週投与群では, LTN 群は対照群に比較し, 有意の高値を示したが, 8 週投与群では差は認められなかった (図 2). Ts 細胞比率についてみると, LTN 群は明らかな変動を示さず, 対照群においては 4 週投与群は処置前値に比較しやや上昇するものの有意の差は認めなかったが, 8 週投与群に比較すると有意の高値を示した. 4 週投与群では, LTN 群は対照群に比較し有意の低値を示したが, 8 週投与群では差は認められなかった (図 3). Th/Ts 比率についてみると, LTN 群では 4 週投与群および 8 週投与群において処置前群に比較し有意の高値を示したが, 対照群では 8 週投与群が処置前群および 4 週投与群に比較し有意の高値を示した.

4 週投与群では, LTN 群が対照群に比較し有意の高値を示したが, 8 週投与群では差は認められなかった (図 4).

考 案

LTN は胸腺リンパ球系, 特に Th 細胞を活性化することによって生体の免疫機能調節効果を発現する BRM である¹²⁾が, 何らかの疾患によって低下した免疫機能を正常化する作用をもつが正常動物の免疫機能を正常以上の状態まで賦活することはないとされる.

Takatsu ら¹⁰⁾によれば, マウスの皮下に腫瘍細胞を移植することによって発生する抗体記憶細胞の機能低下が LTN を前投与すると阻止できることから LTN は担癌宿主の防御機能低下状態下における液性抗体産生能を正常化する作用を有すると考えられる. しかし, Maeda ら³⁾はヒツジ赤血球を抗体として非担癌マウスの体液性抗体産生能を検討したが, LTN 投与は体液性抗体産生能に影響を与えなかった.

Haba ら¹¹⁾は担癌マウスにおいて T 細胞活性が抑制されていること, ならびに LTN 投与によって T 細胞活性の抑制が阻止できることを明らかにしたが, 椎尾ら¹²⁾はマウスにおいて, LTN の細胞性免疫能に対する効果を検討し, 担癌による細胞性免疫能の低下から担癌宿主を保護する効果はあるが, 非担癌動物の細胞性免疫能を正常以上に高める作用はないと報告した.

以上のごとく, LTN は正常動物の免疫能に対しては影響力をもたないとする報告が多いが, 一方では Dennert ら¹³⁾や Dresser ら¹⁴⁾は正常マウスに LTN を投与し, Th 細胞活性の増強を認めているので, LTN は免疫能の正常な動物に対する免疫能調節効果も併せもつと考えられる.

そこでわれわれは, LTN 経口投与が全身性免疫能の指標である末梢静脈血リンパ球におよぼす影響を検討するにあたって, できるだけ純粋な生体反応をみるため正常のラットを感染症による影響を排除するため SPF で用いた.

LTN を 4 週間経口投与したところ, 末梢血白血球数とリンパ球数には明らかな傾向は認められなかったが, リンパ球サブセットについてみると LTN 群は対照群に比較し, T 細胞比率, Th 細胞比率, ならびに Ts/Th 比率は有意の高値を, Ts 細胞比率は有意の低値を示した. この成績は, LTN 経口投与により, リンパ球総数は増減しないが, Th 細胞が Ts 細胞に比較して増加し T 細胞系免疫能が賦活されたことを示している. リンパ球の機能検査が必要であるが, この成績は正常動物において LTN の腹腔内投与が Th 細胞活性を刺激することを明らかにした Dennert ら¹³⁾や Dresser ら¹⁴⁾の報告と矛盾しない結果であり, 経口投与された LTN が GALT を介して全身性免疫能に対し調節効果を発現したためと考

えられる。

しかし、このような効果は8週投与群では認められなかった。LTNは一般薬理試験において重篤な臓器障害作用をもたないことが知られており¹⁹⁾、今回の実験においてもLTNを投与したラットは終始対照群と同様に健康で体重増加も差が認められていないことから、LTN投与によってラットの免疫能に障害が起きたとは考えられない。

一般に抗原を経口的に投与するとその抗原の全身的投与に対する反応性の低下が発現することがあり、oral tolerance^{16),17)}として知られている。oral tolerance発現機序については、すべてが解明されてはいないが、Ts細胞¹⁸⁾、anti-idiotypic network¹⁹⁾、ならびにimmune complex formation²⁰⁾などが関与していると考えられており、さらに Suzuki ら²¹⁾は contrasuppressor effector (Tcs) 細胞により Ts細胞を抑制し oral toleranceの発生を阻止している。このような生体の反応は、免疫能の正常な生体が外来の antigen に対して反応した過剰防衛機構を抑制することにより自己の homeostasis を維持しようとする一種の自己保存機能を考えられる²²⁾。

以上のことから、8週投与群でLTN経口投与の免疫調節作用が発現しなかったのは、免疫能の正常なラットにLTNに対する一種の tolerance 状態が発生したものと思われる。

免疫能の障害されたラットを用いた比較実験が必要である。

しかし、臨床応用を考えた時、BRMによる免疫療法が長期間にわたり継続されるのは、外科的切除後の症例に対する補助療法においてであり²³⁾、これらの症例においては免疫能はほぼ正常に保たれていると考えられるので、tolerance 状態の発生は大きな問題である。ところが従来行われてきた BRM 経口投与に関する実験研究の多く^{24),25)}は比較的短期間の投与によるものであり、われわれのように長期間にわたって BRM を経口投与し、生体の免疫能を経時的に検索しその変化を検討した成績は少ないため、tolerance に対する研究は十分なされていない。今後は、BRMにおいても他の薬剤と同様に長期間の投与が生体の薬剤に対する反応にどのような影響を与えるかを検討しなければならないであろう。

また本実験では、LTN 群と対照群とを8週間飼育しリンパ球サブセットの推移を比較したが、正常ラットにおけるリンパ球サブセットの週令による変化についての報告はいまだになされていないので、対照群におけるリンパ球サブセットの変動すなわちT細胞比率やTh細胞比率の上昇とTs細胞比率の下降が週令による生理的な変化なのか、または飼育環境によるものなのかについての文献的考察はできない。ラットにおける免疫能の指標の生理的な変動に関する情報が今後このような研究を行

うためには不可欠である。

以上より、LTN 経口投与は全身性免疫能を調節する作用があるので、免疫療法としての可能性をもつと思われる。しかし、投与をつづけると tolerance 状態が発生するので、これを防止するためには投与計画や剤型変更などの検討が必要であると考えられた。

結 語

LTN を正常ラットに経口投与し末梢静脈血中リンパ球サブセットの推移を検索し以下の結果を得た。

1) LTN 投与群ならびに対照群の末梢血中リンパ球の絶対数は有意の変動を示さず、両群の間の差も認められなかった。

2) 投与後4週群においてLTN群は対照群に比較すると、T細胞比率、Th細胞比率ならびにTh/Ts比率は有意の高値を示し、Ts細胞比率は有意の低値を示した。

3) 投与後8週群においては、LTN群と対照群のリンパ球サブセットには有意の差は認められなかった。

4) 以上より、LTN 経口投与は全身性免疫能を調節する作用があるので免疫療法としての可能性をもつが、投与をつづけると tolerance 状態が発生するので、これを防止するには投与計画や剤型変更などの試みが必要である。

本研究の一部は、東海大学医学部研究奨励金(TOKAI UNIVERSITY MEDICAL RESEARCH GRANT)により行った。

文 献

- 1) Chihara, G., Maeda, Y. Y., Hamuro, J., Sasaki, T. and Fukuoka, F.: Inhibition of mouse sarcoma-180 by polysaccharides from lentinus edodes (Berk.) Sing., *Nature*, 222: 687-688, 1969.
- 2) Maeda, Y. Y., Hamuro, J. and Chihara, G.: The mechanisms of action of antitumor polysaccharides. I. The effects of Antilymphocyte serum on the antitumor activity of lentinan, *Int. J. Cancer*, 8: 41-46, 1971.
- 3) Maeda, Y. Y. and Chihara, G.: The effects of neonatal thymectomy on the antitumor activity of lentinan, carboxymethylphachymaran and zymosan, and their effects on various immune responses, *Int. J. Cancer*, 11: 153-161, 1973.
- 4) 古江 尚, 伊藤一二, 木村 正, 近藤達平, 服部孝雄, 小川暢也, 田口鐵男: レンチナンの Phase III study—消化器(胃, 大腸)がんにおける無作為化比較試験一, 癌と化学療法, 8: 944-945, 1981.

- 5) 田口鐵男, 古江 尚, 木村 雄, 伊藤一二, 小川暢也: study の遠隔成績—消化器の無作為化比較試験(封筒化学療法, 12: 366-378,
- 6) 花上 仁, 町村貴郎, 津久修, 久保博嗣, 中崎久雄, 藤泰理, 三富利夫: BRMリンパ球 subset の変動について 78-82, 1988.
- 7) 土谷利晴, 児玉 宏, 戸部道, 稲本 俊: ビンパニー試み(第4報)—実験的消製剤 OK432の経口投与の及ぼす影響一, 日癌治, 19
- 8) 花上 仁, 黒澤 努, 根本一, 国枝哲夫: 免疫賦活剤に及ぼす影響, 消化器と免疫
- 9) 国枝哲夫, 黒澤 努, 杉山則, 四方淳一: ラットにおけるリンパ球サブセットの推移, *Anim.*, 36: 109-116, 1981.
- 10) Takatsu, K., Hamaoka, T.: Antibody production in tumor-bearing hosts, *Proc. Natl. Cancer Inst.*, 31: 201, 1972.
- 11) Haba, S., Hamaoka, T., Hamaoka, M.: Selective suppression in tumor-bearing mice of antitumor activity of lentinan. A potent anti-tumor agent, *Int. J. Cancer*, 18: 93-100, 1976.
- 12) 椎尾 剛, 吉浜 隆, 弓野康彦: レンチナンの適用領域の拡大, 日癌治, 1975, pp. 83.
- 13) Dennert, D. W. and T. W. Dresser: The effects of lentinan on the antitumor activity of antilymphocyte serum, *Natl. Cancer Inst.*, 51: 1-10, 1974.
- 14) Dresser, D. W. and Phillips, T. W.: The adjuvant activity of typhosa lipopolysaccharide, *J. Immunol.*, 117: 895-902, 1976.
- 15) 井田 昶, 宮田桂司: レンチナンの基礎と臨床, 日癌治, 14: 4594-4598, 1980.
- 16) Tomasi, T. B.: Oral tolerance, *Ann. Rev. Biochem.*, 29: 353-356, 1980.
- 17) Chiller, J. M., Titus, R. L.: Cellular dissection of tolerance, *Ann. Rev. Biochem.*, 50: 1-24, 1981.

与は全身性免疫能を調節する
としての可能性をもつと思わ
れると tolerance 状態が発生
するためには投与計画や剤型変更
考えられた。

語

口投与し末梢静脈血中リンパ
球以下の結果を得た。

対照群の末梢血中リンパ球
数、両群の間の差も認めら

て LTN 群は対照群に比較す
る細胞比率ならびに Th/Ts 比率
細胞比率は有意の低値を示し

ては、LTN 群と対照群のリン
パ球の差は認められなかった。

口投与は全身性免疫能を調節
法としての可能性をもつが、
状態が発生するので、これ
剤型変更などの試みが必要で

学医学部研究奨励金(TOKAI
RESEARCH GRANT) に

献

Y. Y., Hamuro, J., Sasaki,
F.: Inhibition of mouse
saccharides from lentinus
, Nature, 222: 687-688,

to, J. and Chihara, G.: The
of antitumor polysacchar-
Antilymphocyte serum on
of lentinan, Int. J. Cancer,

ihara, G.: The effects of
y on the antitumor activity
methylphachymaran and
ffects on various immune
cer, 11: 153-161, 1973.

木村 正, 近藤達平, 服部孝
月: レンチナンの Phase III
腸) がんにあける無作為化比
表, 8: 944-945, 1981.

- 5) 田口鐵男, 古江 尚, 木村 正, 近藤達平, 服部孝
雄, 伊藤一二, 小川暢也: レンチナンの Phase III
study の遠隔成績—消化器(胃, 大腸) がんにあける
無作為化比較試験(封筒法) の追跡調査—, 癌と
化学療法, 12: 366-378, 1985.
- 6) 花上 仁, 町村貴郎, 津久井優, 黄 俊銘, 堀江
修, 久保博嗣, 中崎久雄, 幕内博康, 生越喬二, 近
藤泰理, 三富利夫: BRM 経口投与による血液中リン
パ球 subset の変動について, 消化器と免疫, 20:
78-82, 1988.
- 7) 土谷利晴, 児玉 宏, 戸部隆吉, 仁尾義則, 菅 典
道, 稻本 俊: ビンパニール(OK432) 経口投与の
試み(第4報)—実験的消化管腫瘍に対する溶連菌
製剤 OK432 の経口投与の in vitro 抗腫瘍免疫能に
及ぼす影響—, 日癌治, 19: 2179-2187, 1984.
- 8) 花上 仁, 黒澤 努, 根本明久, 浅越辰男, 四方淳
一, 国枝哲夫: 免疫賦活剤経口投与の胸管リンパ球
に及ぼす影響, 消化器と免疫, 16: 70-73, 1986.
- 9) 国枝哲夫, 黒澤 努, 杉山芳宏, 花上 仁, 今道友
則, 四方淳一: ラットにおける動脈血, 静脈血間の
リンパ球サブポピュレーションの比較, Exp.
Anim., 36: 109-116, 1987.
- 10) Takatsu, K., Hamaoka, T. and Kitagawa, M.:
Antibody production in tumor bearing hosts. VII.
Suppressed-activity of thymus derived cells in
tumor-bearing hosts, Proc. Jap. Cancer Associ.,
31: 201, 1972.
- 11) Haba, S., Hamaoka, T., Takatsu K. and Kitag-
awa, M.: Selective suppression of T-cell activity
in tumor-bearing mice and its improvement by
lentinan. A potent anti-tumor polysaccharide,
Int. J. Cancer, 18: 93-104, 1976.
- 12) 椎尾 剛, 吉浜 隆, 弓野康三: 抗腫瘍性多糖レンチ
ナンの適用領域の拡大, 第34回日本癌学会総会記
事, 1975, pp. 83.
- 13) Dennert, D. W. and Tucker, D.: Antitumor
polysaccharide lentinan: a T-cell adjuvant, J.
Natl. Cancer Inst., 51: 1727-1729, 1973.
- 14) Dresser, D. W. and Phillips, J. M.: The orienta-
tion of the adjuvant activities of salmonella
typhosa lipopolysaccharides and lentinan, Im-
munol., 27: 895-902, 1974.
- 15) 井田 昶, 宮田桂司: レンチナンの一般薬理作用,
基礎と臨床, 14: 4594-4608, 1980.
- 16) Tomasi, T. B.: Oral tolerance, Transplantation,
29: 353-356, 1980.
- 17) Chiller, J. M., Titus, R. G. and Etlinger, H. M.:
Cellular dissection of tolerant states induced by
the oral route or in neonatal animals. In:
Immunological Tolerance and Macrophage Func-
tion, Baram, P., Battisto, J. R. and Pierce, C. W.
(eds), Elsevier Publishing Company, New York,
1979, pp. 195-220.
- 18) Mattingly, J. A. and Waksman, B. H.: Im-
munologic suppression after oral administration
of antigen. I. Specific suppressor cells formed in
rat Peyer's patches after oral administration of
sheep erythrocytes and their systemic migration,
J. Immunol., 121: 1878-1883, 1978.
- 19) Kagnoff, M. F.: Effects of antigen feeding on
intestinal and systemic immune responses. IV.
Similarity between the suppressor factor in mice
after erythrocyte-lysate injection and eryth-
rocyte feeding, Gastroenterology, 79: 54-61,
1980.
- 20) André, C., Heremans, J. F., Vaerman, J. P. and
Cambiaso, C. L.: A mechanism for the induction
of immunological tolerance by antigen feeding:
Antigen-antibody complexes, J. Exp. Med., 142:
1509-1519, 1975.
- 21) Suzuki, I., Kiyono, H., Kitamura, K., Green, D.
R. and McGhee, R.: Abrogation of oral toler-
ance by contrasuppressor T cells suggests the
presence of regulatory T-cell networks in the
mucosal immune system, Nature, 320: 451-454,
1986.
- 22) Taylor, R. B.: Contrasuppressor cells and oral
tolerance, Nature, 320: 398, 1986.
- 23) Kano, T., Kumashiro, R., Masuda, H., Tamada,
R. and Inokuchi, K.: Late results of postoper-
ative long term cancer chemotherapy for the
gastric cancer patients subjected to curative
resection, Jpn. J. Surg., 13: 112-116, 1983.
- 24) 仁尾義則, 稻本 俊, 菅 典道, 堀 泰祐, 中山
昇, 山崎信保, 日笠頼則, 土谷利晴, 伴 貞興, 永
井利博, 児玉 宏, 戸部隆吉, 大垣和久: OK-432
(Picibanil) 経口投与の試み(第3報)—腸管免疫の
観点から: Natural Killer 活性とリンパ球幼若化
反応の増強効果について—, 日癌治, 19: 803-
810, 1984.
- 25) 土谷利晴, 伴 貞興, 永井利博, 児玉 宏, 戸部隆
吉, 仁尾義則, 堀 泰祐, 中山 昇, 山崎信保, 菅
典道, 稻本 俊, 大垣和久: 消化管腫瘍に対する細
菌製免疫賦活剤経口投与に関する基礎的研究, 消化
器と免疫, 12: 194-198, 1984.